



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Académico Profesional de Nutrición

**Efecto regenerador del extracto acuoso de semilla de
linum usitatissimum (linaza) sobre la mucosa gástrica
con úlcera inducida por etanol en ratas**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciada en Nutrición

AUTOR

Elizabeth CORONEL ARAUJO

ASESOR

Oscar Gustavo HUAMÁN GUTIÉRREZ

Lima, Perú

2016



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Coronel E. Efecto regenerador del extracto acuoso de semilla de *linum usitatissimum* (linaza) sobre la mucosa gástrica con úlcera inducida por etanol en ratas [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Académico Profesional de Nutrición; 2016.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE MEDICINA
Escuela Académico Profesional de Nutrición



«Año de la consolidación del Mar de Grau»

ACTA DE EXAMEN DE TITULACIÓN
MODALIDAD DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Conforme a lo estipulado en el artículo 45 de la Ley Universitaria 30220, el **Jurado de Sustentación** nombrada por el Comité Asesor y la Dirección de la Escuela Académico Profesional de Nutrición, conformado por las siguientes Docentes:

Presidente: Mg. Miguel Hernán Sandoval Vegas
Miembros: Q.F. Rosa Lorenza Oriondo Gates
Lic. Marita Lozano Cueva
Asesor: Mg. Oscar Gustavo Huamán Gutiérrez

Se reunió en la ciudad de Lima, el día jueves 07 de enero del 2016, para proceder a evaluar la **Sustentación de Tesis para Optar el Título Profesional de Licenciado en Nutrición**, a la Bachiller:

ELIZABETH CORONEL ARAUJO

Código de Matricula N° 10010390

Tesis: EFECTO REGENERADOR DEL EXTRACTO ACUOSO DE SEMILLA DE LINUM USITATISSIMUM (LINAZA) SOBRE LA MUCOSA GÁSTRICA CON ÚLCERA INDUCIDA POR ETANOL EN RATAS» (Aprobado con la R.D. N° 1146-D-FM-2015) La mencionada Bachiller aprueba el Examen, obteniendo la calificación:

Diecisiete

(en letras)

Estando de acuerdo con la presente acta, el Jurado de Sustentación, firma en señal de conformidad.

Mg. Miguel Sandoval Vegas
Presidente

Q.F. Rosa Lorenza Oriondo Gates
Miembro

Lic. Marita Lozano Cueva
Miembro

AMPHY/Glenda

i. DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

Dedico de manera especial a la mujer más grandiosa de mi vida, mi madre, María Fátima Araujo Díaz por el amor, cariño pero sobre todo por el apoyo incondicional día tras día a lo largo de mi vida. Por enseñarme que la perseverancia es el base del éxito, por mostrarme que la fortaleza nace de uno mismo y por ser mi mayor inspiración de superación.

A mi padre, a pesar de nuestra distancia física, siento que están conmigo siempre y aunque nos faltaron muchas cosas por vivir juntos, sé que este momento hubiera sido tan especial para ti como lo es para mí.

A Jacobo Díaz y Roque Vargas, a quienes quiero como padres, por compartir momentos significativos conmigo y por siempre estar dispuestos a escucharme y ayudarme en cualquier momento.

A mis abuelitos, Angélica y Segundo, por darme ese amor incondicional desde siempre.

A mi hermano, Yoel, por cada momento que hemos podido compartir, por hacerme sentir que hay alguien ahí siempre, sin importar la distancia.

A mis hermanas, Brenda y Xiomara, por ofrecerme el amor y la calidez de una familia, a la cual amo.

A mi Ronald, por hacerme sentir que cada instante compartido vale la pena vivirlo al máximo, por todo el amor, cariño, comprensión, respeto y confianza que me brinda día a día.

A mi prima, Rosario, por permitirme ser tu guía y hacerme sentir demasiado especial. A mi tía Betza, por el tiempo acogido al inicio de este camino. Y a toda mi familia en general, porque me han brindado su apoyo en todo momento.

A mi gran amiga, Cindy Castro, por escuchar cada locura, por sus consejos infinitos, por su cariño, pero sobre todo por su paciencia. Y a todas mis amigas, por el tiempo compartido y experiencias vividas.

ii. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradecer a mi asesor, Mg. Oscar Huamán Gutiérrez, como director de esta tesis, me ha orientado y corregido en mi labor científica, quien desde un primer momento creyó en mí y me guió con entusiasmo y mucha paciencia en todo este camino.

Al Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición Alberto Guzmán Barrón, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por haberme permitido llevar a cabo los procedimientos de la presente investigación en sus instalaciones.

A mi amiga, Shierley Del Rosario Cajavilca Garay, por haberme acompañado en todo el proceso de ejecución del proyecto, fue una excelente dupla.

Para todos aquellos que pusieron un granito de arena en la elaboración de este trabajo.

INDICE

i.	DEDICATORIA	
ii.	AGRADECIMIENTO	
iii.	RESUMEN/ ABSTRACT	
I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	11
	2.1. Hipótesis	
	2.2. Objetivos	
III.	METODOLOGÍA.....	12
	3.1. Tipo de Investigación	12
	3.2. Variables de Estudios.....	12
	3.3. Materiales/Instrumentos	13
	3.4. Obtención del Extracto Acuoso.....	14
	3.5. Condicionamiento.....	14
	3.6. Inducción a la úlcera.....	14
	3.7. Determinación del Moco gástrico.....	16
	3.8. Determinación de las lesiones superficiales.....	18
	3.9. Estudio histológico.....	18
	3.10. Técnica de procesamiento y análisis de datos.....	18
	3.11. Aspecto ético.....	19
IV.	RESULTADOS.....	20
	4.1. Análisis Estadístico.....	20
	4.2. Niveles de Moco Gástrico.....	20
	4.3. Niveles de Lesión Gástrica.....	21
	4.4. Resultados Histológicos.....	22
V.	DISCUSIÓN.....	24
VI.	CONCLUSIONES	30
VII.	RECOMENDACIONES.....	30
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	31

ANEXOS

RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto regenerador del extracto acuoso de semilla *Linum usitatissimum* (linaza) sobre la mucosa gástrica con úlcera inducida con etanol en ratas. **Diseño:** Estudio experimental, analítico, prospectivo. **Institución:** Institución: Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición Alberto Guzmán Barrón, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. **Material biológico:** Semillas de *Linum usitatissimum* (Linaza) y ratas Holtzman. **Intervención:** Se utilizaron 48 ratas machos, de la especie, con un peso de 253 ± 23 . Se indujo la úlcera aplicando la técnica propuesta por Robert 1979. La injuria fue provocada con alcohol al 70% que fue administrado vía peroral, mediante canulación, a dosis de 10 mL/kg. Las ratas fueron sometidas a un ayuno previo de 24 horas, luego pesadas y distribuidas aleatoriamente en 6 grupos ($n=8$), tres de los cuales fueron grupo de control y tres experimentales a los cuales se les administro Etanol 10mL/kg para inducirles la úlcera y posteriormente se les administro el extracto acuoso de linaza al quinto por 3 días al primer grupo, extracto acuoso de linaza al medio por 3 días, al segundo grupo y extracto acuoso de linaza de la concentración por 3 días, al tercer grupo. La evaluación macroscópica fue mediante la escala de Marhuenda. Los tejidos fueron conservados en formol al 10%, para su estudio histopatológico por tinción hematoxilina-eosina. Los datos obtenidos fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS versión N° 19. **Resultados:** Los resultados obtenidos, a un nivel de significancia de $p<0,001$, indican que el nivel de lesión gástrica disminuye sensiblemente, particularmente en el grupo V (extracto acuoso de linaza de 5 mL/kg) y el nivel de moco se incrementa significativamente, también en este grupo. **Conclusiones:** Los análisis estadísticos efectuados permiten concluir que la aplicación del extracto acuoso de linaza influye significativamente en la regeneración de la mucosa gástrica.

Palabras clave: Úlcera Gástrica; Extracto de Linaza; Agentes Antiulcerosos.

ABSTRACT

Objective: to determine the regenerative effect of the aqueous *Linum usitatissimum* (ground flaxseed) extract on the gastric mucous membranes with induced ulcer with ethanol in rats. **Design:** experimental study, analytical, prospective. **Institution:** Research Centre of Biochemistry and Nutrition Alberto Guzmán Barrón, Medicine Faculty, San Marcos National University (*Universidad Nacional Mayor de San Marcos*). **Biological material:** Seeds of *Linum usitatissimum* (Ground flaxseed) and Holtzman rats. **Intervention:** 48 male rats of the species were used, with a weight of 200-230 gr. The ulcer was induced using the technique proposed by Robert (1979). The inducement was provoked with 70% alcohol that was administered perorally, by cannulation, in a dose of 10 mL/kg. The rats were submitted to a previous fast of 24-hours, later weighted and randomly distributed in 6 groups (n=8), three of which were control groups and three experimental groups to which ethanol 10 mL/kg was administered to induce the ulcer and later was administered the aqueous extract of ground flaxseed 2 mL/kg for 3 days to the first group, aqueous extract of ground flaxseed 5 mL/kg for 3 days to the second group and aqueous extract of ground flaxseed 10 mL/kg for 3 days to the third group. The macroscopic evaluation was made with the Marhuenda Scale. The tissues were preserved in 10% formalin for its histopathological study by staining hematoxylin-eosin. The data obtained were processed using the statistical package SPSS version N° 19. **Results:** the results obtained, in a significance level of $p < 0,001$, indicate that the level of gastric injury decreases sensibly, particularly in the V group (aqueous extract of ground flaxseed 5 mL/kg) and the level of mucous increases significantly, in this group as well. **Conclusions:** the statistical analyses made let us conclude that the aqueous extract of ground flaxseed influences significantly in the regeneration of the gastric mucous.

Key words: gastric ulcer, ground flaxseed extract, antiulcer agents.

I. INTRODUCCIÓN

En nuestro país la úlcera péptica presenta un porcentaje bastante significativo, así tenemos que el 83,09 por cada 1000 pacientes¹ presenta esta enfermedad, afectando a todos los grupos etarios con una incidencia mayor en los adultos jóvenes y los adultos², es decir a la población económicamente activa por lo que se pueden perder muchas horas/hombre, afectando con ello, no solo la economía de las empresas, sino también la economía familiar.

A nivel general el impacto económico derivado de esta enfermedad, puede ser sustancial. En los Estados Unidos por ejemplo, el costo total ha sido estimado en USD 5,65 billones anuales. En los Países Bajos, los costos estimados por persona a consecuencia de la hemorragia, perforación o la combinación de ambas, asciende a € 12.000; € 19.000 y € 26.000; respectivamente.³

Esto puede deberse a diversos factores pero el principal es el desarrollo económico actual que está caracterizado por una competencia global, rápidos desarrollos tecnológicos, ciclos de vida del producto cada vez más cortos, consumidores cada día más exigentes y cambios en las estructuras organizativas de las empresas.⁴

Para sobrevivir en la economía global actual, las empresas deben tener la habilidad de innovar continuamente sus productos y procesos, ofreciendo un valor añadido que sea difícil de imitar por sus competidores. Lo cual exige una adecuada gestión que permita utilizar ampliamente su capital intelectual y laboral en una red cada vez más compleja de relaciones intensivas de conocimiento y producción dentro y fuera de las fronteras organizacionales.⁴

Estas nuevas condiciones que se presentan en el mundo laboral se pueden expresar de diversas formas: más competitividad, mayor exigencia de productividad y, por tanto, de los ritmos de trabajo; mayor disponibilidad y dependencia personal con horarios sin límites; más esfuerzo intelectual en el trabajo en detrimento del físico; mayor especialización y más presiones de tiempo para finalizar las tareas; más capacidad para trabajar en equipo; mayor flexibilidad; estos son sólo algunas de las condiciones laborales a las que están sometidos todos los trabajadores en sus centros laborales y que estaría provocando la aparición de nuevos riesgos para la salud de los trabajadores.⁴

En las condiciones de trabajo se sintetiza la forma como la actividad laboral determina la vida humana, en ellas se debe tener en cuenta los factores de riesgos a los cuales está sometido el trabajador, así como los elementos que contribuyen para que una condición riesgosa se convierta en un evento negativo, como la aparición de enfermedades, una de las cuales por su frecuencia de aparición, resulta importante y necesaria de enfrentar y solucionar: la úlcera péptica.

La úlcera péptica es una enfermedad heterogénea atribuible a una serie de factores, anatómicos, psicológicos, ambientales, farmacológicos, bacterianos y los estilos de vida, que de forma aislada o en combinación, actúan produciendo un desequilibrio entre los elementos agresivos y defensivos de la mucosa gastroduodenal que necesariamente lleva a la aparición de lesiones en el estómago y/o en el duodeno.

El estómago tiene forma de la letra “J”, se encuentra situado por debajo del diafragma. Su posición exacta y tamaño varían continuamente. Desde un punto de vista topográfico, presenta cinco regiones que son: el cardias (unión gastroesofágica), el fondo, el cuerpo, el antro y finalmente en píloro.⁵ El estómago de un adulto mide aproximadamente 25 centímetros de longitud y 10 centímetros de ancho, con una capacidad de 1,5 litros.⁶

La pared del estómago está formada por cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular y serosa. La mucosa se encuentra dividida en tres capas: Epitelio, lámina propia de la mucosa y lámina muscular de la mucosa.⁷

La fisiología gástrica es compleja y dinámica, pues mantiene una interacción constante entre estructuras anatómicas, sus secreciones, el medio y los factores exógenos aportados por el individuo. Las funciones básicas son el almacén de los alimentos, la exposición de los alimentos al medio ácido, proveer una barrera que no permite el paso de los microorganismos al intestino y brindar protección a la mucosa de agresiones endógenas y exógenas.^{7,8}

El estómago está controlado por el sistema nervioso entérico (Sistema Nervioso Autónomo) y sus diferentes formas de percepción sensorial (Nervio vago) dan el inicio y sostienen el proceso coordinado de la motilidad gástrica, circulación, absorción, secreción exocrina y endocrina inclusive la saciedad misma. Siendo los principales estimulados, las células del músculo liso, las células secretoras, la microvasculatura.^{7,8}

Entre los agentes agresivos los más importantes son la secreción de ácido gástrico (controlado por la acetilcolina, la histamina y la gastrina) que son segregados por las células parietales, la infección por la bacteria *Helicobacter pylori*, que tiene una frecuencia de 65,3% en todas las úlceras pépticas, de las cuales: 74,3% en úlcera duodenal y 55,4% en úlcera gástrica. La patogénesis de la bacteria incluye dos etapas.^{5,9,10}

La primera, caracterizada por la llegada y penetración del microorganismo al mucus gástrico donde se asienta y se multiplica. En esta etapa, la bacteria libera varias sustancias tóxicas que son capaces de estimular la respuesta inmunológica local, expresada en un aumento de la inmunoglobulina A (Ig A) secretada con el fin de evitar el proceso de infección.¹¹

Las células que participan en este evento inicial son los neutrófilos, que atraídos por la lesión, de ahí que su presencia en compañía de folículos linfoides se considere como un signo de actividad. En esta etapa es común encontrar a la bacteria en las células epiteliales.¹¹

En la segunda etapa, se presenta la amplificación de respuesta inflamatoria por la interacción de linfocitos, neutrófilos, macrófagos, células mastoides y otras no inmunes, que al ser atraídas al sitio de lesión liberan gran cantidad de mediadores químicos como citoquinas, eicosanoides especies reactivas del oxígeno (radicales libres de oxígeno) y el sistema que perpetua la inflamación. También participan los neuropéptidos liberados por las neuronas del sistema nervioso entérico que contribuye a ampliar la respuesta inflamatoria, donde participan el sistema inmune local y sistémico en el control de la infección y la neutralización de las toxinas bacterianas. Potenciando la destrucción tisular que según la intensidad y duración puede generar una úlcera gástrica.¹¹

Los tratamientos con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ejercen una acción tóxica dual sobre la mucosa gastroduodenal: una local, erosiva, fácilmente reversible y otra sistémica, mediante la inhibición de la COX, que reduce la producción de prostaglandinas. Ya que las prostaglandinas inhiben la acción de la adenilciclase que controla el funcionamiento de la bomba de protones, es lógico que la inhibición de su producción desarticule ese mecanismo y provoque, a la larga, hiperactividad de la bomba.¹¹

Además, los AINEs reducen la producción de factores gastroprotectores como el mucus gástrico y el bicarbonato y estimulan el daño microvascular dependiente de neutrófilos y ERO, las cuales causan daño de la mucosa gástrica a través de la oxidación de lípidos, proteínas y DNA, unido a un aumento de la apoptosis de las células epiteliales gástricas. Este factor alcanza el 15 al 20% en la población.^{9, 10}

La patogénesis del daño gástrico inducido por etanol implica un aumento del estrés oxidativo en particular de radicales $\cdot\text{OH}$ y de anión superóxido y afecta la disponibilidad de óxido nítrico. El tratamiento agudo con etanol produce lesiones y erosiones de la mucosa gástrica, aumentando el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica y específicamente las cifras del malondialdehído, el daño del DNA y reduce el contenido de GSH de la mucosa gástrica de rata.¹¹

El etanol propicia la formación de radicales libres, lo que induce al estrés oxidativo intracelular y extracelular, generando la transición de la permeabilidad mitocondrial que precede a la muerte de la mucosa de las células gástricas. Aunque los efectos deletéreos del etanol sobre la mucosa gástrica pueden ser contrarrestados por antioxidantes intracelulares como el glutatión y el α -tocoferol, si los sistemas antioxidantes resultan insuficientes, los factores de riesgo se acumulan y causan daño oxidativo considerable, lo que conduce a la muerte celular.¹¹

El daño gástrico por el etanol también se debe a su acción vasoconstrictora sobre las venas y arterias de la mucosa gástrica, lo que produce congestión, inflamación y daño tisular a acciones que pueden ser prevenidas por la prostaglandinas E_2 (PGE_2), la cual aumenta la secreción de mucus e inhibe la motilidad gástrica. Las lesiones de la mucosa gástrica causadas por estrés, AINE, etanol y *Helicobacter pylori* también pueden deberse al aumento de apoptosis por diversos factores.¹¹

Los factores protectores se encuentran en cada tres capas: preepiteliales, epiteliales y subepiteliales. La preepitelial comprende una capa de moco y bicarbonato que actúa como una barrera fisicoquímica contra múltiples moléculas. La totalidad de la superficie de la mucosa gástrica existente entre las glándulas posee una capa continua de células mucosas superficiales, encargadas de secretar un moco viscoso para cubrir las células epiteliales. El grosor de esta capa es casi siempre mayor de 1 mm^3 .¹²

Los componentes principales son mucinas (glicoproteínas), bicarbonato (HCO_3^-), lípidos y agua (95%). En el estómago se han identificado principalmente dos tipos distintos de mucinas: MUC5AC secretadas por las células mucosas superficiales y MUC6 secretadas por las células mucosas del cuello. Otros tipos reconocidos son las MUC1, MUC4, MUC16 cuya función parece estar ligada a señalización de transducción y fenómenos de adhesión.¹²

El moco gástrico está dispuesto en dos capas: La capa interna también denominada moco visible, forma un recubrimiento gelatinoso con una alta concentración de bicarbonato para mantener un pH neutral (7.0), protegiendo a la mucosa del ácido corrosivo, retardando la difusión retrógrada de iones hidrógeno (H^+) y manteniendo el HCO_3^- secretado por el epitelio. Las moléculas de mucina contenidas en esta capa se entrelazan por puentes disulfuro confiriéndole una consistencia altamente viscosa y con la capacidad de expansión al hidratarse.¹²

La capa externa o moco soluble es menos viscosa debido a la falta de enlaces disulfuro entre las moléculas de mucina que contiene. Esta capa se encarga de la liberación constante de óxido nítrico (NO) y de la unión con agentes nocivos, se mezcla con los alimentos y se desprende. El estímulo para el engrosamiento de ambas capas es distinto, sin embargo, ambas responden al estímulo de la PGE2, las razones aún no han sido claramente establecidas.¹²

La capa epitelial brinda protección mediante diversos factores. Entre estos se encuentran transportadores iónicos que mantienen el pH intracelular, la producción de moco, HCO_3^- , péptidos trefoil (son péptidos pequeños y compactos que participan en la reparación de las superficies mucosas mediante los procesos de restitución y regeneración epitelial) y proteínas de choque térmico. Estas últimas impiden la desnaturalización de proteínas, protegiendo a las células de ciertos factores como el aumento de temperatura, agentes citotóxicos o estrés oxidativo.¹²

La exposición de la mucosa a diversos agentes agresores puede causar un desequilibrio entre la pérdida y la renovación celular. Cuando se presenta el daño, en la restitución celular intervienen factores como el factor de crecimiento epidérmico (EGF, epidermal growth factor), el factor transformador del crecimiento (TGF, transforming growth factor) α y β , el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF, fibroblast growth factor) y los factores trefoil.¹²

Por otra parte al mismo tiempo que ocurre la renovación epitelial tiene lugar la angiogénesis cuyos principales reguladores son el FGF, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, vascular endothelial growth factor) y las prostaglandinas.¹²

Y la capa subepitelial en donde la microvasculatura tiene el efecto protector más importante de la mucosa gástrica. Tiene a cargo mantener el flujo sanguíneo ininterrumpido hacia las células epiteliales, sirviendo como medio de transporte de nutrientes y productos de desecho, además de ser una fuente productora de prostaglandinas importante. Estas sustancias funcionan como las encargadas de estimular los mecanismos protectores.¹²

Las prostaglandinas son sustancias de carácter lipídico estructuralmente formadas por un anillo ciclopentano y dos cadenas alifáticas. Junto con los tromboxanos (TX) y las prostaciclinas (PGI) conforman la familia de los prostanoídes, cuyos precursores inmediatos son ácidos grasos poliinsaturados (C20) denominados icosanoídes, el más importante es el ácido araquidónico mismo que podemos obtenerlo de la dieta a través del ácido linoleico.¹²

Se les considera hormonas de acción local porque actúan cerca de sus sitios de síntesis, tienen una vida media corta y no se almacenan. Tras su liberación rápidamente son captadas por las células en donde son inactivadas.¹² Las tres clases principales de prostaglandinas son las series A, E y F. Actualmente se sabe que las PGE2 son un elemento clave en la defensa de la mucosa gástrica y que funcionan como ligando de subtipos específicos de receptores EP11.¹²

La activación de los receptores EP1 provoca un aumento de flujo sanguíneo en la mucosa, disminución de la motilidad gástrica y aumento en la secreción de bicarbonato. Por su parte la activación de los receptores EP3 provoca una disminución de AMPc y por tanto una inhibición de la secreción de ácido gástrico. La estimulación de la secreción de moco ocurre a través del receptor EP4.¹²

Esta enfermedad es relativamente frecuente, por lo que su prevención y tratamiento es un tema de preocupación que ha permitido desarrollar una serie de procedimientos terapéuticos para eliminarla o reducirla como los inhibidores de receptores H₂, antiácidos, antibacterianos, bloqueadores de la bomba de H⁺/K⁺ ATPasa, anticolinérgicos y actualmente también se cuenta con los compuestos naturales.²

En nuestro país el uso de plantas medicinales con atribuciones de protección gástrica está bien difundido, pues existen estudios sobre su acción farmacológica como: *Aloe Vera* (Sábila)¹³, *Bixa Orellana* (Achiote)², *Buddleja globos* (Matico)^{14,15}, *Croton lechleri* (Sangre de grado)¹⁶, entre otros. Sin embargo, no se ha evidenciado que alguno logre regenerar el tejido gástrico, función que se pretende encontrar con la utilización del extracto de *Linum usitatissimum* (Linaza), pues la población la usa empíricamente desde años ancestrales, aparentemente con buenos resultados.

La linaza es una semilla producida por las flores azules del cultivo del lino *Linum usitatissimum*; es rica en ácido α -linolénico ω -3 (AAL; C18:n-3), fibra y fitoestrógenos. La semilla es plana, ovalada con un borde puntiagudo, y mide entre 4 a 6 mm. Su textura es tostada, “chiclosa”, con sabor a nuez.¹⁷

El color puede variar desde amarillo hasta café oscuro, que se modifica de acuerdo a las técnicas de cultivo. De acuerdo a la variedad se puede distinguir: Color café con alto contenido de AAL o ácido α -linolénico (Canadá), Omega con alto contenido de AAL (EEUU), Solin con bajo contenido de AAL y Nulin con muy alto contenido de AAL.¹⁷

En cuanto al extracto acuoso de linaza, según el estudio realizado por Orozco el 2012, presenta mucílago (+++), moderado porcentaje de saponinas (++), menor porcentaje de taninos (+) y azúcares reductores (+)⁽¹⁰⁾. En otro estudio nos indica que la composición química del mucílago de linaza está presente en un 3 al 10%, el cual está conformado por polisacáridos neutros y ácidos, compuestos principalmente por arabino-ramnosa, galactosa, xilosa y ácidos galacturónico y manurómico. Las fibras insolubles están presentes en un 25% (celulosa). El aceite fijo representa el 30 a 45% el cual contiene ácido linolénico, linoleico y oleico. Ligananos: secoisolariciresinoldiglicosido (0,2%). Heterósidos cianogenéticos (0,1 a 1,5%): linustatina y neulinustatina. Otros: proteínas (25%), esteroides, triterpenos, sales minerales.¹⁹

Teniendo en cuenta la presencia de los ácidos grasos esenciales en el extracto acuoso de Linaza, es necesario mencionar que el año 2014, Lanaro realizó un estudio sobre los ácidos grasos omega – 3 y su efecto contra las lesiones gástricas, verificando que la producción de prostaglandinas a través de estas y por tanto generando un efecto antiinflamatorio lo que desempeñó un efecto de la protección del epitelio gastrointestinal en presencia de lesiones, colateralmente los ácidos grasos omega - 3 han demostrado tener un papel beneficioso contra la infección por *H. pylori*.²⁰

En Perú, el año 2000, Toso encontró que existe una correlación entre la actividad de los ácidos grasos esenciales y la producción de prostaglandinas. Además de contribuir en la formación de prostaglandinas, los ácidos grasos están involucrados en la formación de membranas, sin embargo, estas dos actividades no se relacionan ya que las prostaglandinas no alivian los síntomas de deficiencia de los ácidos grasos esenciales. Pero un aumento de esos ácidos grasos esenciales estaría relacionado con el aumento de las prostaglandinas y manifiestan una correlación positiva con el efecto citoprotector.²¹

El año 2009, Arroyo analizó el efecto gastroprotector del aceite de *Copaifera officinalis*, primando en su composición los aceites esenciales. La citoprotección fue evaluada con indometacina, considerando un grupo control normal, indometacina, grupos de aceite de copaiba y omeprazol. Las 24 ratas albinas fueron divididas al azar en 3 grupos; un control, otro de aceite de copaiba 40mg/kg y un tercero de omeprazol 10 mg/kg. Los resultados indicaron 100% de efecto citoprotector con el aceite de copaiba y de 97,8% para el omeprazol ($p < 0,0001$), ratificado con los hallazgos histopatológicos; se concluye que en condiciones experimentales, el aceite de copaiba fue efectivo como agente gastroprotector en ratas con inducción de úlcera gástrica.²²

En el 2011 se realizó un estudio directamente en pacientes con diagnóstico de úlcera péptica haciendo uso del aceite de *Copaifera*, comparándola con el efecto del omeprazol, encontrándose que los pacientes con úlcera péptica y con tratamiento de aceite de copaiba demostraron cicatrización de la úlcera de 65 a 75% y sin efectos adversos significativos.¹

El extracto acuoso de linaza también cuenta con metabolitos secundarios, primando las saponinas; estudios han evidenciado que estos compuestos ejercen un efecto de gastroprotección. Entre los autores más resaltantes encontramos: León (1995)²³, Águila (2000)²⁴, Rivera (2007)²⁵, Huamán (2009)² y Recalde (2014)²⁶.

Las consideraciones que se han expuesto hasta aquí y que dan cuenta de los múltiples efectos de la linaza y sus derivados, nos permiten plantear la siguiente pregunta de investigación:

- ¿Qué efectos tiene la administración del extracto acuoso de semilla de *Linum usitatissimum* (linaza) en la regeneración de la mucosa gástrica con úlcera inducida por etanol en ratas?

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

La administración del extracto acuoso de semilla de *Linum usitatissimum* (linaza) tiene efecto regenerador sobre la mucosa gástrica con úlcera inducida por etanol en ratas.

2.2. Objetivos

Objetivo General

Determinar el efecto regenerador del extracto acuoso de semilla *Linum usitatissimum* (linaza) sobre la mucosa gástrica con úlcera inducida con etanol en ratas.

Objetivos Específicos

- Determinar el efecto del extracto acuoso de semilla *Linum usitatissimum* sobre la producción de moco en tejido gástrico dañado por etanol en ratas.
- Determinar el efecto del extracto acuoso de semilla *Linum usitatissimum* sobre morfología del tejido gástrico dañado por etanol en ratas.

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de Investigación:

Según Argimon (2013)²⁷ se clasifica en prospectivo, transversal, analítico y experimental.

3.2. Variables de Estudio

• Variable independiente:

Extracto acuoso de semilla *Linum usitatissimum*: Es producto de la decocción por 10 minutos, de la semilla de *Linum usitatissimum*, con un aspecto de transparencia.

• Variable dependiente:

Efecto regenerador: La regeneración es la reactivación del desarrollo para restaurar tejidos faltantes. La regeneración puede darse a nivel celular, de tejido, de órgano, estructura e incluso del cuerpo entero pero en algunos organismos no se da o es altamente limitada, según Alibardi, L. (1995).

Tabla 1: Operacionalización de Variables

Variables	Dimensión	Indicadores	Categorías/Punto de Corte	Escala de Medición
Extracto acuoso de semilla de <i>Linum usitatissimum</i> (Linaza)		Administración del extracto acuoso de semilla de <i>Linum usitatissimum</i>	❖ Dosis: 2mL/kg	Razón
			❖ Dosis: 5mL/kg	
			❖ Dosis: 10mL/kg	
Regeneración de la mucosa gástrica lesionada	Bioquímico	Producción de mucus gástrico		Razón
	Morfológico	❖ Lesiones gástricas superficiales.	❖ Comparado con los grupos control	Razón
		❖ Histológico		Cualitativo

3.3. Materiales /Instrumentos

- **Materiales biológicos:**

- *Rattus norvegicus* cepa Holtzman
- Semilla de *Linum usitatissimum* (Linaza)

- **Equipos**

- Balanza electrónica Radwag WTB – 200 Max. 200 g d= 0,001g
- Espectrofotómetro NV 203 – Greetmed
- Centrífuga para tubos – Greetmed Modelo GT119-300
- Homogeneizador Ultra Turrax IKA T10 Basic. Dispenser 230 V, 50/60 HZ
- Baño María AVALIER modelo VL-32
- Estufa Unic's
- Pipeteador de volumen ajustable Kacil

- **Reactivos**

- Etanol al 70%,
- Formol al 10%,
- Sacarosa,
- Alcian Blue,
- Eosina (Histopatológico),
- Suero Fisiológico,
- Cloruro de Magnesio,
- Ácido acético.

3.4. Obtención del Extracto Acuoso

Las semillas se obtuvieron de la Distribuidora de productos naturales - Hoja Verde. Para la extracción del extracto acuoso de linaza, se hirvió 200 mL de agua, luego se colocó 10g de semilla, por un tiempo de 10 minutos agitando con una vagueta de vidrio constantemente, posteriormente se procedió a colar.²⁸

Luego se enfrió y conservó en una botella color caramelo. La preparación se realizó todos los días a temprana hora. A partir del extracto acuoso (Solución madre), se prepara dos soluciones: al medio ($\frac{1}{2}$) y al quinto ($\frac{1}{5}$)

3.5. Condicionamiento

Se empleó 48 ratas machos, de la especie Holtzman, con un peso de 253 ± 23 el cual se adquirió en el Centro de Producción de la Universidad Nacional Agraria La Molina (UNALM). Los animales tuvieron un tiempo de adaptación de 7 días, una temperatura de 22°C, con dieta balanceada, agua *ad libitum* y periodo de luz y oscuridad 12 horas cada uno.

3.6. Inducción a la Úlcera

Para inducir el daño gástrico se utilizó la técnica propuesta por Robert y colaboradores (1979) donde se empleó alcohol al 70% que fue administrado vía peroral, mediante canulación, a dosis de 10 mL/kg.

Las ratas fueron sometidas a un ayuno previo de 24 horas, luego pesadas y distribuidas aleatoriamente en 6 grupos (n=8), recibiendo el siguiente tratamiento:

Tabla 2: Distribución y Tratamientos de los Grupos Experimentales

Grupos	Sustancia	Tratamiento
Grupo I	Suero Fisiológico 10 mL/Kg	Transcurrido 1 hora fue sacrificado
Grupo II	Etanol 10 mL/Kg	Transcurrido 1 hora fue sacrificado
Grupo III	Etanol 10 mL/Kg	Transcurrido 1 hora se dio suero fisiológico (10 mL/Kg) por 3 días
Grupo IV	Etanol 10 mL/Kg	Transcurrido 1 hora se dio extracto acuoso de linaza al quinto por 3 días
Grupo V	Etanol 10 mL/Kg	Transcurrido 1 hora se dio extracto acuoso de linaza al medio por 3 días
Grupo VI	Etanol 10 mL/Kg	Transcurrido 1 hora se dio extracto acuoso de linaza de solución madre medio por 3 días

Grupo I: Se le administró suero fisiológico 10 mL/Kg por vía oral, una hora después fue sacrificado.

Grupo II: Se le administró etanol 10 mL/Kg por vía oral, una hora después fue sacrificado.

Grupo III: Se le administró etanol 10 mL/Kg por vía oral, una hora después se le administró suero fisiológico en 10 mL/Kg por 3 días y luego fue sacrificado.

Grupo IV: Se le administró etanol 10 mL/Kg por vía oral, una hora después se le administra la solución al quinto por 3 días y luego fue sacrificado.

Grupo V: Se le administró etanol 10 mL/Kg por vía oral, una hora después se le administra la solución al medio por 3 días y luego fue sacrificado.

Grupo VI: Se le administró etanol 10 mL/Kg por vía oral, una hora después se le administra la solución madre y luego fue sacrificado.

Trascurrido el tiempo del tratamiento se dejó en ayuno sólido (grupo I, III, IV, V y VI) por 24 horas, luego fueron anestesiados con 0,2 mL de pentobarbital sódico (Halatal); posteriormente se procedió a extraer el estómago por medio de la laparotomía abdominal, el cual fue abierto por la curvatura mayor, lavado con suero fisiológico, luego fueron extendidas en plancha de tecnopor y fijado con alfileres para lograr una completa exposición de la mucosa, para el análisis macroscópico según la escala de ulceración CYTED(1995)²; después se segmentó parte de la región glandular para la determinación del moco gástrico, lo restante del tejido se conservó en formol al 10% en NaCl 9‰, para el estudio histológico en el Instituto de Patología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

3.7. Determinación del Moco Gástrico

Para la determinación del moco gástrico se empleó el método de Corner (1974)², el cual se consideró el siguiente protocolo:

Se obtuvo una fracción de tejido gástrico glandular, el tejido fue colocado en un frasco con tapa y se agregó 7mL de solución de Alcian Blue 0,2%, se agitó suavemente y dejó reposar por una hora. Luego se eliminó el colorante y lavó dos veces con 7 mL de sacarosa 0,25 mol/L (Entre el primer y segundo lavado esperó 15 minutos).

Eliminando la solución de sacarosa posteriormente se agregó 5 mL de cloruro de magnesio 0,5 mol/L, se tapó el frasco y se agitó vigorosamente por 10 minutos. Se colocó 3 mL de la suspensión obtenido anteriormente en un tubo de ensayo y se añadió 1mL de éter dietílico, se agitó vigorosamente y centrifugó a 5000 rpm por 5 minutos.

La fase líquida fue eliminada y el moco compactado se le agregó 5 mL de solución ácido acético 0,1 mol/L en alcohol 70°, luego se agitó permanentemente. Para repetir el proceso de centrifugación a 5000 rpm por 5 minutos.

El sobrenadante fue leído en el espectrofotómetro a 598 nm. Finalmente los resultados se expresaron en ug alcial blue/mL/g de tejido.

Los resultados fueron expresados en promedio del grupo, desviación estándar y porcentaje de incremento respecto al grupo I, mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Incremento de Moco} = \frac{G \text{ Tto} - G \text{ II}}{G \text{ II}} \times 100$$

G Tto: Grupo de tratamiento.

G II: Grupo gástrico del grupo II.

3.8. Determinación de las Lesiones gástricas superficiales

Para el análisis macroscópico se utilizó la escala de ulceración de Marhuenda (CYTED, 1995)²

La escala consta de 5 aspectos:

- **Pliegues:** Conservado – Perdido.
- **Decoloración de la Mucosa:** Normal – Hiperhemica – Descolorida.
- **Edema:** No presente- leve- moderado- severa,
- **Número de petequias:** moderado (4-6)- intensa (>6),
- **Lesiones necrohemorrágicas:** hasta 1 mmL, > 1mmL y perforadas

El daño de la mucosa gástrica (estudio macroscópico) se expresó en porcentaje de inhibición de lesión comparado con el grupo II.

$$\% \text{ Inhibición de Lesión} = \frac{GII - GII \text{ Tto}}{GII} \times 100$$

ILG II: inhibición de lesiones gástricas del grupo II

ILG Tto: inhibición de lesiones gástricas del grupo de tratamiento.

3.9. Estudio Histológico

El estudio histopatológico fue realizado por tinción de hematoxilina-eosina en los laboratorios del Instituto de Patología de la Universidad Mayor de San Marcos, Sede Hospital Loayza.

3.10. Técnicas de procesamiento y Análisis de datos

Después de la ejecución del diseño experimental, los datos fueron ordenados y analizados. Los datos fueron ingresados a una hoja de cálculo en MS-Excel 2010, para ser procesados luego mediante el programa estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versión 19. Primero se realizó un análisis descriptivo expresado en promedios y desviación estándar.

Posteriormente se realizó la prueba de normalidad de Shapiro Wilk, para seleccionar las pruebas de hipótesis estadísticas adecuadas. Luego se aplicó la prueba de análisis de varianza (ANOVA), para comparar medias de más de dos muestras independientes, además también se realizó la T-Student para verificar si hay diferencias estadísticamente significativas entre medias de los grupos estudiados y entre los grupos respectivamente.

3.11. Aspecto Ético

Los animales fueron tratados y manipulados según las normas de “Ética de la experimentación animal y directrices legales y éticas contemporáneas de la Asociación Española de Bioética y Ética Médica” (España, 2005).²⁹

IV. RESULTADOS

4.1. Análisis Estadístico

Los datos recogidos fueron evaluados con la prueba de Shapiro Wilk, donde se encontró un $p < 0,01$ tanto para la producción de moco como para la lesión gástrica, lo cual nos indica que presenta una distribución normal, posteriormente se aplicó el estadístico Análisis de Varianza y la T-Student.

4.2. Niveles de Moco Gástrico

La administración de etanol al 70% (grupo II) produjo una menor producción de moco en el tejido gástrico en comparación al grupo I en un 38,29%, con un $p < 0,03$ siendo este, significativo.

Se observa que la producción del moco en el grupo III, por regeneración propia, es mayor respecto al grupo II en un 15,47%, sin embargo no es significativo.

Tabla 3: Producción de moco gástrico según grupos

Grupos	Moco Gástrico (ug/mL/g)	% Incremento
Grupo I	615,16 \pm 137,62 ^b	38,29
Grupo II	444,83 \pm 76,93	-----
Grupo III	513,94 \pm 62,26	15,47
Grupo IV	563,81 \pm 101,64 ^b	26,75
Grupo V	689,47 \pm 83,89 ^a	54,99
Grupo VI	655,16 \pm 163,38 ^b	47,283

(a) $p < 0,01$ comprado con el grupo II.

(b) $p < 0,05$ comparado con el grupo II.

El tratamiento con las tres diferentes dosis de extracto acuoso de *Linum usitatissimum* (linaza), generó una mayor producción de moco gástrico, respecto al grupo II, siendo significativo en los tres grupos, obteniendo los más altos resultados en el grupo V (54,99%) y VI (47,283%).

4.3. Niveles de Lesión Gástrica

En el grupo I se evidenció desde el punto de vista macroscópico, dos estómagos con una coloración hiperhémica y leve presencia de petequias (<5), teniendo un índice de lesión gástrica de 1,33.

En el grupo II tras la administración de alcohol al 70% se observó la pérdida de pliegues, edemas entre moderado y severo, con coloración hiperhémica y severo desprendimiento de moco, además de abundantes petequias (>10) y con lesiones necrohemorrágicas de considerable longitud, presentando un índice de lesión gástrica de 82.66, siendo esto significativo en comparación al grupo I.

Tabla 4: Índice de lesión gástrica según grupos

Grupos	Índice de lesión gástrico	% Inhibición
Grupo I	1,33 ± 0,52 ^a	98,39
Grupo II	82,66 ± 11,21	-----
Grupo III	41,50 ± 19,92 ^a	49,79
Grupo IV	31,33 ± 16,27 ^a	62,09
Grupo V	18,83 ± 10,02 ^a	77,21
Grupo VI	29,16 ± 17,53 ^a	64,72

(a) $p < 0,01$ comprado con el grupo II.

(b) $p < 0,05$ comparado con el grupo II.

En el grupo III se encontró los pliegues conservados, con edema entre leve y moderado, con una coloración hiperhémica en dos muestras y una pálida en una muestra. La mayoría de la muestra presentó un leve despredimiento de moco y un moderado número de petequias (6 a 10). Se observa una regeneración de las zonas necrohemorrágicas, siendo el índice de lesión gástrica de 41.50; representando un 49,79% de inhibición de la lesión, siendo este resultado significativo.

En el grupo IV se observó pérdida de los pliegues en tres de las muestras, sin presencia de edema, con una coloración hiperhémica en dos de ellos, sin desprendimiento de moco en la mayoría y con presencia leve de petequias (<5) en la mayoría de las muestras. Se evidencio una ligera regeneración de zonas necrohemorrágicas, siendo el índice de lesión gástrica de este grupo de 31,33, lo cual representa un 62,09% de inhibición de la lesión, siendo significativo.

En el grupo V se evidenció los pliegues conservados, sin presencia de edema, sólo una muestra presentó una coloración hiperhémica, no se presenció desprendimiento de moco, la cantidad de petequias fue leve (<5). Se observó una regeneración en zonas necrohemorrágicas, siendo el índice de lesión gástrica de este grupo de 18.83 lo cual representa una 77,21% de inhibición de la lesión, siendo significativo.

En el grupo VI se encontró los pliegues conservados, una muestra presentó edema leve, se evidenció en tres muestras una coloración hiperhémica, sin desprendimiento de moco, con presencia de petequias entre leve y moderada, con regeneración en zonas necrohemorrágicas, donde el índice de lesión gástrica de este grupo de 29,16, lo cual representa un 64,72% de inhibición de lesión, siendo significativo.

4.4. Resultados Histológicos

Los resultados encontrados en los estudios histopatológicos fueron:

Grupo I: En este grupo se encontró en la mayoría de las muestras una estructura conservada, con presencia de macrófagos en la zona basal (20 a 30 por campo), en una muestra se evidenció descamación de células normales y en otra empastamiento del ápex. *Ver figura N°2 del Anexo*

Grupo II: En este grupo se encontró una estructura conservada, una excesiva congestión de vasos (++), una producción de necrosis (+++), además de erosiones en todas las muestras y la presencia normal de macrófagos. *Ver figura N°2 del Anexo*

Grupo III: Se evidenció un discreto desorden apical y con empastamiento del ápex, una muestra presentó congestión de vasos, se observó además gran infiltración de macrófagos en la submucosa en la mitad de las muestras, presencia de linfocitos (+++) en una muestra, una infiltración de células plasmáticas en la submucosa, con presencia de fibroblastos (+++) en una muestra, encontrándose una úlcera hasta la capa muscularis. *Ver figura N°2 del Anexo*

Grupo IV: La mitad de las muestras presentó una citoarquitectura conservada, un discreto edema interglandular en la mayoría de cortes. Se evidenció pérdida de glándulas en una muestra, algunas zonas con hipertrofia, leve congestión y el ápex empastado. *Ver figura N°2 del Anexo*

Grupo V: Se encontró la estructura conservada en la mayoría de tejidos, una discreta descamación en el ápex, pequeñas erosiones y un discreto edema. *Ver figura N°2 del Anexo*

Grupo VI: Se encontró una congestión desde el ápex hasta la submucosa, con pérdida del ápex en la mitad de las muestras, infiltración basal de macrófagos (30 por campo) en la mayoría de tejidos. Se evidenció una hipertrofia de tipo polipoide (CESI), además en dos muestras, una atrofia e hipertrofia glandular respectivamente, además de presencia de linfocitos, erosiones en el tercio inferior con eritrocitos en la cavidad. *Ver figura N°2 del Anexo*

V. DISCUSIÓN

La fitoterapia ha sido usada desde tiempos inmemoriales por el hombre tratando de mitigar sus dolencias y prolongar su vida. Este hecho se ha observado desde que existen registros históricos, pasando de generación en generación, hasta nuestros días. En épocas en que el hombre sólo tenía a su disposición los recursos que la naturaleza le otorgaba, buscó en éstos, las herramientas para disminuir el dolor físico y evitar la muerte.^{30, 31}

Las plantas han sido los recursos más aprovechados por el hombre en diversas culturas través de la historia. Éstas, debido a su maravilloso y complejo metabolismo, conforma un arsenal químico, del cual sólo se conoce con éxito un tercio, considerando la variedad de especies existentes a nivel mundial. Es así, que cada región empezó a generar su peculiar estilo de curar haciendo uso de plantas oriundas de cada lugar. Con el transcurso del tiempo estas terapias locales pasaron a conformar la medicina tradicional que agrupan tanto usos, formas de preparación, administración, dosis, entre otros parámetros farmacológicos modernos.^{30, 31}

La fitoterapia utiliza matrices vegetales complejas, constituidas por plantas enteras, parte de ellas o productos derivados por diversos tratamientos directos con algún disolvente o medio que concentre los compuestos afines y facilite su administración, siendo denominados extractos. Cabe mencionar que en los compuestos se encuentran la mezcla de sustancias activas y otros acompañantes que actúan en conjunto para lograr un mismo fin terapéutico que no sería el mismo si se administraran por separado, o sea como monosustancias.^{30,32}

La administración con etanol al 70% (grupo II) causó una disminución de la producción de moco gástrico, el cual está relacionado con un incremento del índice de lesión, también se observó pérdida de moco, edema, lesiones necrohemorrágicas, inflamación e incremento de la permeabilidad vascular y necrosis del tejido.^{2,13}

Lo encontrado en este grupo, se explica por el efecto que genera el alcohol, ya que induce una hiperproducción del TNF- α , la formación de radicales libres intra y extracelulares lo cual incrementa la peroxidación lipídica, el estrés oxidativo intracelular y la transición de la permeabilidad mitocondrial que precede a la muerte de las células gástricas, ocasionando la disrupción de la capa estable y la superficie hidrofóbica, una injuria y exfoliación de la superficie epitelial causando la pérdida de su barrera (moco) y función eléctrica.^{11,33}

La injuria ocasionada por el etanol también está relacionado a su acción vasoconstrictora sobre las venas y arterias de la mucosa gástrica, lo que produce congestión, inflamación y daño tisular. La exposición de la mucosa al alcohol causa un desequilibrio entre la pérdida y la renovación celular; si los sistemas antioxidantes resultan insuficientes, los factores de riesgo se acumulan y causan daño oxidativo considerable, lo que conduce a la muerte celular.^{11,33}

León el año 1995, Huamán el año 2009, Llontop el año 2012 y Sandoval en los años 2010 y 2015 hicieron uso de etanol al 45%, 96%, 50% y 70% respectivamente para generar daño gástrico, evidenciando una descamación de las células epiteliales, evidentes zonas erosivas, infiltración de células inflamatorias, hipertrofia muscular e hipotrofia glandular e injuria en la mucosa, por mecanismos independientes a la acidez gástrica, evidenciándose ulceraciones hemorrágicas múltiples distribuidas por la superficie gástrica con lesiones necróticas profundas.^{2, 23,34, 35,36,42}

Dichos estudios desarrollados previamente por León²³, Huamán², Llontop³⁴ y Sandoval^{35,36} han evidenciado hallazgos similares a los encontrados en la presente investigación, desde inflamación, erosiones hasta lesiones necróticas profundas como muestran nuestros resultados.

En el grupo III, ocasionada la injuria por etanol al 70% y tras un periodo de evolución de tres días, se observó un aumento en la producción de moco y una inhibición de lesión. Histológicamente se evidenció congestión de vasos, gran infiltración de macrófagos, presencia de linfocitos, y hasta una úlcera que alcanzó la capa muscularis, denominada úlcera crónica.

Cuando los agentes nocivos dañan las células y tejidos, el primer proceso de reparación es la migración de las células supervivientes desde el borde de la región dañada sobre el área denudada para volver a establecer la continuidad del epitelio, mientras que la microvascularidad mucosa es restaurada por medio del proceso de angiogénesis.^{12,37} La angiogénesis es la formación de la nueva microvascularidad (capilares y vénulas colectoras), el cual juega un rol importante en la curación de heridas y la regeneración tisular. Cabe mencionar que se ha evidenciado que la angiogénesis es mejorada por el ácido araquidónico y la prostaglandina.^{38,39}

La proceso de regeneración tiene su inicio en la capa subepitelial, donde se encuentran las células proliferativas que a su vez deben contar con factores intervinientes, como: el factor de crecimiento epidérmico, el factor transformador de crecimiento α y β , el factor de crecimiento de los fibroblastos y los factores trefoil. Estos factores conjuntamente se encargan de mantener el flujo sanguíneo ininterrumpido hacia las células epiteliales, sirviendo como transporte de nutrientes y productos de desechos, además de ser una fuente importante de producción de prostaglandina, esta, que aumenta la secreción de moco e inhibe la motilidad gástrica.^{23,12}

Usualmente lleva de 3 a 5 días reemplazar completamente el epitelio superficial en el caso de animales de experimentación.¹¹ Y en el caso de seres humanos se ha reportado que este proceso puede llevar hasta 20 días.³³

Para la evaluación de la regeneración se ha usado tres indicadores: producción de moco gástrico según el método de Corner², utilizado en estudios previos por Recalde²⁶, Huamán (2009)² y Sandoval (2010)³⁵; índice de lesión y/o porcentaje de inhibición de lesión según la escala de ulceración de Marhuenda, usado también por Apecechea (2000)⁴⁰, Huamán (2009)² y Sandoval (2010)³⁵; finalmente el análisis histológico usado por Huamán (2009)², Llontop (2012)³⁴, Sandoval (2010,2015)^{35,36}, entre otros.

El tratamiento con el extracto acuoso de semillas de *Linum usitatissimum* (linaza) tras tres días de administración, indujo el incremento de los niveles de moco gástrico y redujo el índice de lesión en las tres dosis, respecto a la parte histológico en la dosis de 5mL/kg se observó el mejor resultado.

Según el trabajo desarrollado por Orozco²⁸, el extracto de *Linum usitatissimum* (linaza) está constituido por varios metabolitos con propiedades gastroprotectoras. Los taninos, quienes en cantidades pequeñas modifican la capa más externa de la mucosa, la vuelve menos permeable y más resistente al daño químico, mecánico e irritación; las saponinas, de quien se ha evidenciado propiedades gastroprotectoras debido a la producción de moco y factores protectores de la membrana tales como prostanglandinas u óxido nítrico entre otro.^{38,39,41}

Otros autores también corroboran que los taninos y saponinas cumplen una función de interferir en el metabolismo de las prostaglandinas en especial PGE₂, estas que son responsables de la inhibición de la secreción del HCl (ac) producido por los mucocitoprotectores.^{25,2,13,41}

También encontramos trierpenos, de quienes se ha evidenciado un efecto citoprotector favorable frente a ulceraciones, tanto en animales de experimentación como en seres humanos.^{1,39}

El extracto de *Linum usitatissimum* (linaza) además tiene un gran porcentaje de mucílago, el cual fácilmente absorben agua dando una masa gelatinosa y las soluciones resaltantes son viscosas y coloidales. Su función es de cubrir y proteger la mucosa del estómago, lo cual beneficia el desarrollo de la angiogénesis y la posterior regeneración del tejido gástrico afectado.^{38,39}

Los mecanismos propuestos para el mucílago, es de reducir la acidez, con el aumento de la oferta de la mucosa local de energía y mecánica protección. Por otra parte, en pacientes con úlcera gástrica disminuye acidez y la tasa de vaciado del contenido gástrico, probablemente a causa de sus efectos sobre la viscosidad y neutralización de la acidez gástrica.^{38,39}

La producción de moco que evidenció Sandoval (2010) con el precipitado del zumo de *Solanum tuberosum* fue menor con respecto a lo encontrado en el presente trabajo; sin embargo sus resultados fueron significativos con respecto al efecto citoprotector frente a la úlcera gástrica, confiriéndole también el efecto a los polifenoles presentes.³⁵ Un estudio realizado por Arce, encontró que el *Aloe Vera* (Sábila) tiene un efecto citoprotector, brindándole el efecto a la producción de moco, el cual presenta la propiedad de reducir la acidez y concentración de pepsina.¹³

También se ha encontrado en el extracto de *Linum usitatissimum* (linaza) presencia de ácidos grasos (omega 3 y omega 6), que tras la acción de diversas enzimas (lipooxigenasas, ciclooxigenasas, el citocromo P-450, peroxidasas, ciclooxigenasas), da lugar a la producción de prostaglandinas³⁸. Éstas son responsables, en gran medida, de la estimulación de moco y bicarbonato, además de regular la permeabilidad de los vasos sanguíneos brindando una mayor disponibilidad de oxígeno y de nutrientes, los cuales son factores indispensables para la regeneración aguda del tejido gástrico.²⁰

Ianiro y col. El año 2014 realizaron la recopilación de diversas investigaciones llevadas a cabo, haciendo uso de los omegas. Dichos estudios realizados con muestras de ratones y seres humanos informaron que las omegas y sus derivados tienen eficacia comparable con el omeprazol en lo que se refiere al efecto protector frente a las lesiones gástricas, presentando también, un papel benéfico contra la infección por *Helicobacter Pylori* en los seres humanos.²⁰

En las condiciones experimentales de nuestro laboratorio el extractos de *Linum usitatissimum* (linaza) presentó un efecto gastroregenerador sobre el tejido gástrico dañado por etanol.

VI. CONCLUSIONES

- El extracto acuoso de *Linum usitatissimum* (Linaza) induce a la producción de mucus en la mucosa gástrica con úlcera inducida por etanol en ratas.
- El extracto acuoso de *Linum usitatissimum* (Linaza) disminuyó las lesiones gástricas de la úlcera inducida por etanol en ratas.
- Según los análisis estadísticos efectuados se ha comprobado que existe un efecto regenerador del extracto acuoso de *Linum usitatissimum* (Linaza) sobre la mucosa gástrica con úlcera inducida por etanol en ratas.

VII. RECOMENDACIONES

- Se sugiere usar un estándar en los próximos estudios, para demostrar la efectividad en comparación al método actual.
- Se sugiere evaluar el efecto antisecretor del extracto acuoso de *Linum usitatissimum* (Linaza).
- Se sugiere evaluar el efecto con el uso de los grupos sulfhídricos no proteicos.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Arroyo Acevedo, Jorge; Quino Florentini, Mariano; Martínez Heredia, Jaime; Almora Pinedo, Yuan; Alba González, Alex; Condorhuamán Figueroa, Martín. Efecto cicatrizante del aceite de *Copaifera officinalis* (copaiba), en pacientes con úlcera péptica. Perú. 2011
2. Oscar Huaman; Miguel Sandoval, Inés Arnao, Elsa Béjar. Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa Orellana* (achiote), en ratas". Rev. Anales. Facultad de Medicina. UNMSM. Lima- Perú. 2009
3. Ministerio De Salud. Guía Clínica Tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori* en el paciente con úlcera péptica. Santiago: MINSAL, 2013
4. Corso. Managing Dispersed Workers: The New Challenge in Knowledge Management, Technovation, vol. 26, núm. 5-6, pp. 583-594. Citado por López, C. (2008). ¿Condicionan las características estructurales de la empresa su estrategia de gestión del conocimiento?. Tesis. Universidad de Murcia. 2006
5. Truyols J, Martínez A. Úlcera Gástrica y Duodenal. <http://www.san.gva.es/documents/246911/251004/guiasap035ulcera.pdf/>
6. E. Segarra E. Fisiología de los aparatos y sistemas. 2006. Pág. 76.
7. D. Le Vay. Anatomía y Fisiología Humana, 2ª Edición, España. 2004
8. D. Rodríguez Palomo, Andrea Alfaro Benavides. "Actualización de la Fisiología Gástrica", Med. leg. Costa Rica vol.27 n.2 Heredia Sep. 2010
9. Velarde O. Gastropatía por Antiinflamatorios no Esteroides. Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna. Vol.10 N°3 - 1997
10. A. Colonia Rivera. Efecto del consumo de linaza (*Linum usitatissimum*) sobre el perfil lipídico de adultos aparentemente sanos. Perú 2011

11. Fernández Travieso, Julio César. Incidencia actual de la gastritis: una breve revisión. Revista CENIC. Ciencias Biológicas, vol. 45, núm. 1, 2014, pp. 10-17
12. L. Díaz Casasola. Mucosa gástrica: mecanismos protectores y efectos dañinos del ácido acetilsalicílico. Enfoques fisiológico y bioquímico. Medicina e investigación. Universidad Autónoma del Estado de México, México. 2015.
13. Ronald Arce, Janet Molina-Ordóñez, Fiorella Morán, José Moreno-Lozano. Efecto protector del *Aloe vera* (sábila) en lesiones gástricas inducidas con etanol en ratas. Lima, Perú. 2007
14. López Valladares, José Miguel. Efecto de un preparado de extractos de hojas de matico y llantén en plastibase, en el proceso reparativo de una herida estandarizada de mucosa palatina de rata. 2012
15. Monografía Oficial Instituto. Salud Pública de Chile. Buddleja globosa hope (matico). Disponible en: http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2007/fce.77s/doc/monografias/Buddleja_Globosa.pdf
16. Tamariz Ortiz, Jesús Humberto; Capcha Mendoza, Roberto; Palomino Cadenas, Edwin Julio; Aguilar Olano, José. Actividad antibacteriana de la Sangre de Grado (*Croton lechleri*) frente al *Helicobacter pylori*. Rev. Med. Hered., 2003
17. L. Liró Ortíz. La Linaza: Cultivo del lino para grano. Madrid, España. 1959
18. Z. Ostohich Cuevas, E. Sangronis. Caracterización de semilla de Linaza (*Linum usitatissimum*) cultivadas en Venezuela. Archivos Latinoamericanos de Nutrición. 2012
19. Carlos J Rodriguez F . Propiedades de la Linaza. 2014
20. G. Ianiro, F. Franceschi S. Bibbó, A. Gasbarrini. Los ácidos grasos omega-3: Un nuevo recurso contra lesión gastrointestinal, 2014
21. Toso, R. S.', Skliar, M. I.2, Histofisiopatología y tratamiento de la úlcera gástrica. Usos de drogas vegetales. 2000

22. Jorge Arroyo, Yuan Almora, Mariano Quino, Jaime Martínez, Martín Condorhuamán, Marlene Flores, Pablo Bonilla. Efecto citoprotector y antisecretor del aceite de *Copaifera officinalis* en lesiones gástricas inducidas en ratas. Perú. 2009
23. D. León, C. Soto. Efecto citoprotector y cicatrizante de la *Lippia triphylla* (Tiquil Tiquil): *Taraxacum officinale* (Diente de León) y *Brassica campestris* L. (nabo silvestre) sobre úlceras gástricas experimentales inducidas por Etanol en ratas. Arequipa, Perú. 1995
24. B. Águila., R. Menéndez, C. González y D. Fernández. Extracto acuoso de *Calendula officinalis*. Estudio preliminar de sus propiedades. Revista cubana. 2000
25. P. Rivera, J. Arroyo y J. Chávez. Estudio fitoquímico y efecto antiulceroso del extracto acuoso de hojas *Vallea stipularis* L.f. «chuillur» en ratas. Rev. Acad. Perú Salud. 2007
26. G. Recalde, D. Verónica. Determinación de la actividad gastroprotectora de savia de Sande (*Brosimum utile*) en ratas (*Rattus norvegicus*) con lesiones gástricas inducidas.
27. Métodos de investigación clínica y epidemiología, 4a ed., J.M. Argimon, J. Jiménez Villa. Elsevier, Barcelona, España (2013), 402 p., ISBN: 978-84-8086-941-6
28. M. Orozco. "Evaluación de la actividad cicatrizante de un gel elaborado a base de los extractos de molle (*Schinus molle*), cola de caballo (*Equisetum arvense* L.), linaza (*Linum usitatissimum* L.) En ratones (*Mus musculus*)". Ecuador. 2013
29. Ética de las experimentaciones animales y directrices legales y a su vez Éticas contemporáneas de la Asociación Española de Bioética y Ética Médica Murcia. España Legales. 2005
30. M. Avello, I. Cisternas. Fitoterapia, sus orígenes, características y situación en Chile. Rev Med Chile 2010; 138: 1288-1293
31. O. Villavicencio. La fitoterapia a través del tiempo. Organización Panamericana Mundial.

32. E. Ferández P. Plantas Medicinales presentes en el vivero del centro ambiental de Itaipú Binacional. Revisión crítica, catalogación y creación de una base de datos. España 2014
33. Estruch, R. Efectos del alcohol en la fisiología humana. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clinic. Barcelona. 2002
34. G. Llontop, L. Llano, J. Quevedo. Efecto Gastroprotector del extracto total de *Solanum tuberosum* L. var. "papa blanca" y *Croton lechleri* L. "sangre de grado" en *Rattus rattus* var. *Albinus*. Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza. Perú, 2012.
35. M. Sandoval; O. Huamán ; R. Oré; A. Loli¹ ; S. Ayala. Efecto antioxidante y citoprotector del *Solanum tuberosum* (papa) en la mucosa gástrica de animales de experimentación. An. Fac. med. 2010, vol.71, n.3, pp. 147-152
36. M. Sandoval, J. Tenorio, A. Tinco, R. Loli, S. Calderón. Efecto antioxidante y citoprotector del tocosh de *Solanum tuberosum* 'papa' en la mucosa gástrica de animales de experimentación. An Fac med. 2015;76(1):15-20
37. M. Rodríguez, A. Tovar, M. del Prado, N. Torres. Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios en la salud. Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Departamento de Fisiología de la Nutrición, Dirección de Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. 2005
38. Tornawski M.D.D Sc. Mecanismos Celulares y Moleculares de la Mucosa Gástrica: La Injuria a la Mucosa y la acción protectora de los antiácidos. Rev. gastroenterol. Perú;15(1):74-8, ene.-abr. 1995. ilus.
39. J. Arrieta V. Participación del óxido nítrico, las prostanglandinas, las neuronas sensibles a capsaicina y los grupos sulfhidrilos en el mecanismo de acción gastroprotectos de los metabolitos activos de *amphipterigium adstringens* y los productos naturales estigmasterol, astragalósido IV y β -lupeol. México 2006

- 40.M. Apecechea Coffigny, Ing. María Larionova, Dra. Sirced Salazar Rodríguez y Dr. Gonzalo Abín Montalbán. Evaluación de la actividad antiulcerosa del 2"-0-ramnosil 4"-0-metil-vitexina de las hojas de *piper ossanum*. Rev Cubana Med Milit 2000;29(2):114-7
- 41.Arroyo J, Bonilla P, Moreno-Exebio L, Ronceros G, Tomás G, Huamán J, et al. Efecto gastroprotector y antisecretor de un fitofármaco de hojas de matico (*Piper aduncum*). Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013;30(4):608-15
- 42.R. González M. Efecto citoprotector de extractos acuosos de *Indigofera guatemalensis* e *Indigofera suffruticosa* en modelos de úlceras gástricas inducidas por etanol en ratones. 2010

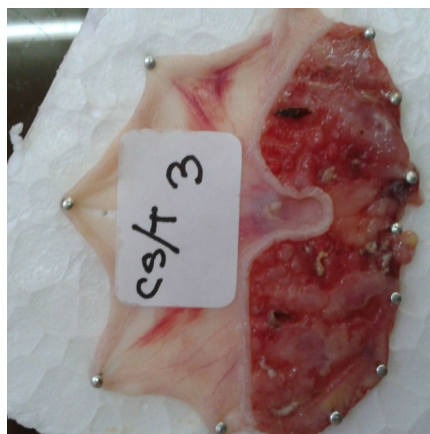
ANEXOS



Grupo I



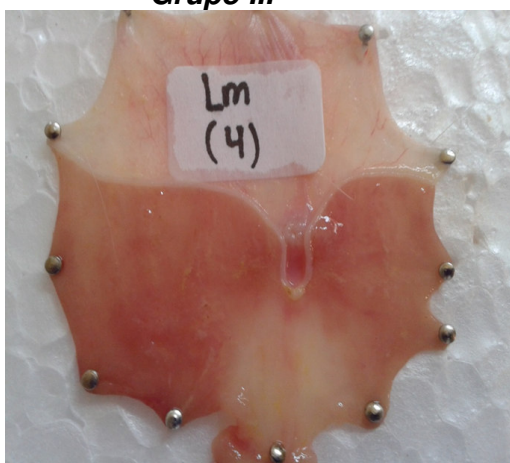
Grupo II



Grupo III



Grupo IV



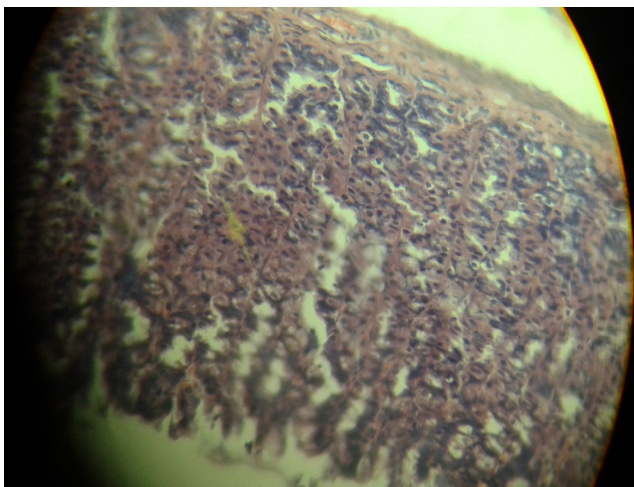
Grupo V



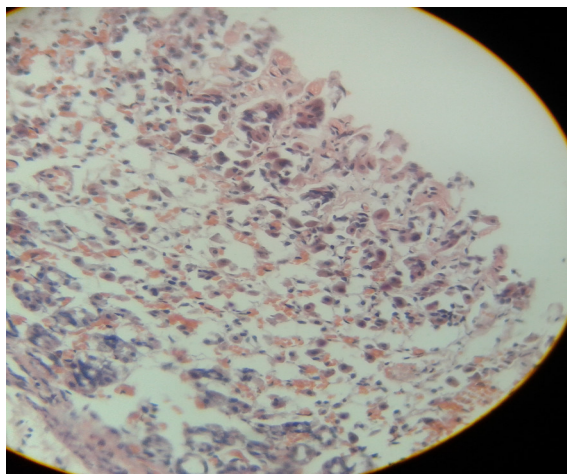
Grupo VI

Figura N°1. Imágenes del Tejido Gástrico según grupo.

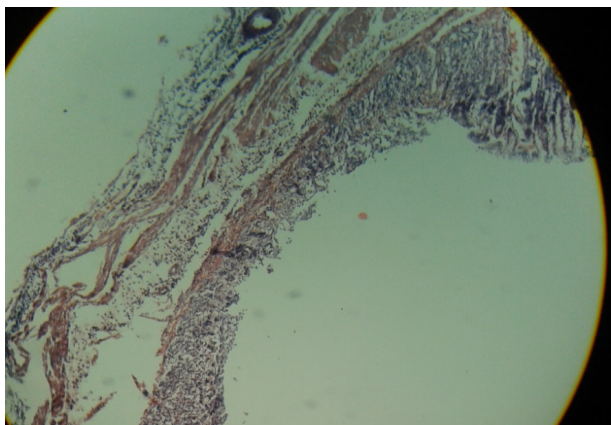
ANEXOS



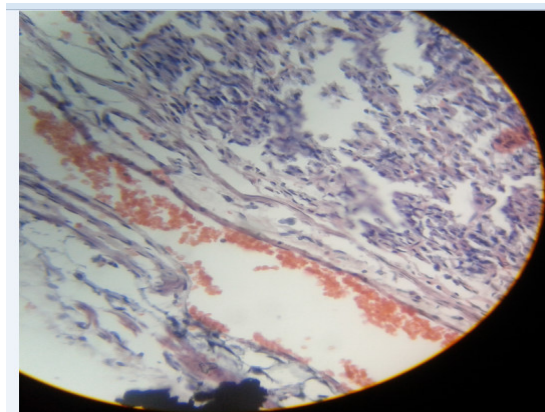
Grupo I



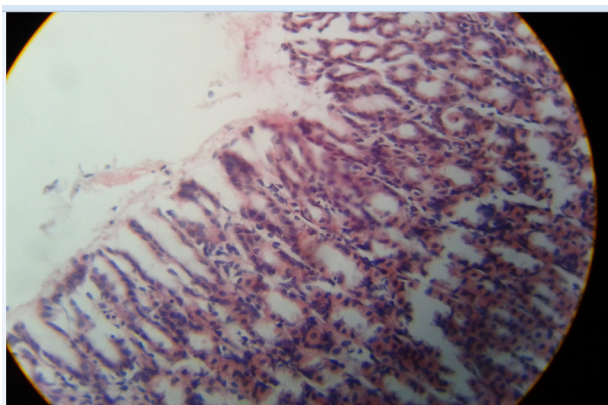
Grupo II



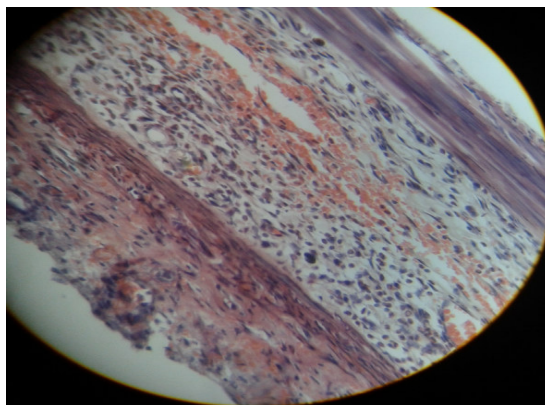
Grupo III



Grupo IV



Grupo V



Grupo VI

Figura N°2. Imágenes del Corte Histológicos según grupo.

ANEXOS

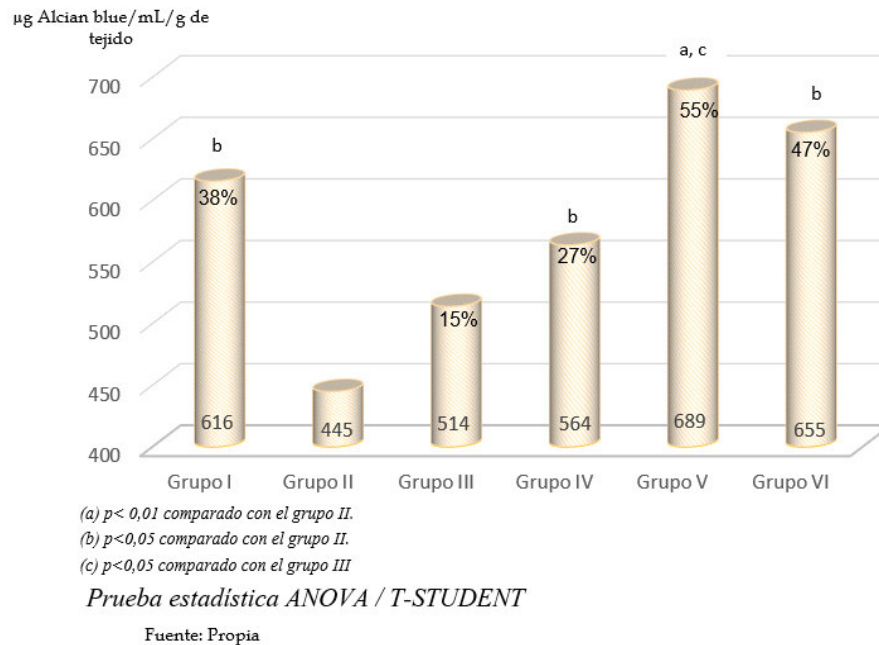


Figura N°3. Producción de Moco según grupos de Estudio.

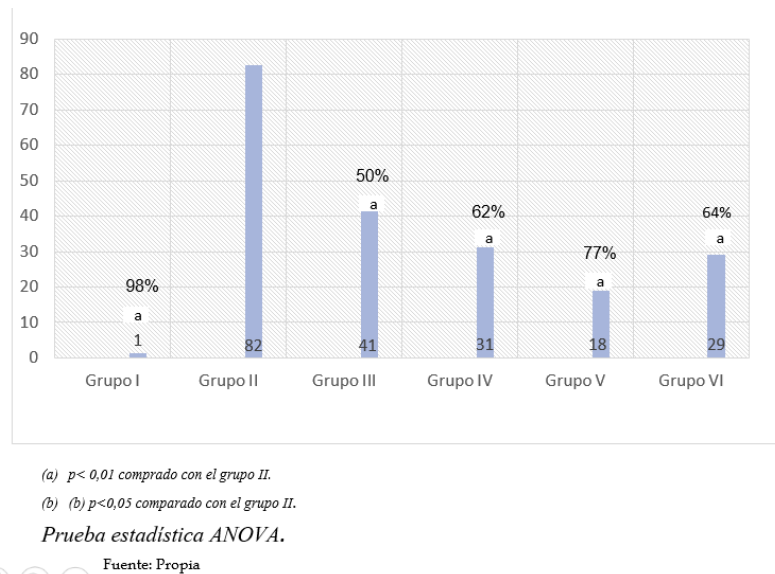


Figura N°4. Nivel de Lesión gástrica según grupos de Estudio.